

## 糖皮质激素受体磷酸化及其生理病理意义

潘霄羽, 曲 伸\*

同济大学附属第十人民医院内分泌科, 上海 200072

**[摘要]** 糖皮质激素(glucocorticoid, GC)具有重要的生理和药理作用,其作用主要通过GC受体(glucocorticoid receptor, GR)的介导而发挥。作为配体依赖性的转录调节因子,GR的活性除了受GC调节外,还受磷酸化的调节。GR分子,特别是在它的N端区存在多个磷酸化位点,能以激素依赖性或者非依赖性的方式被细胞特异性的激酶,如周期素依赖性蛋白激酶(CDKs)、糖原合成酶激酶 $3\beta$ (GSK $3\beta$ )和丝裂原激活的蛋白激酶(MAPKs)等磷酸化。磷酸化调节GR的信号转导与转录活性等,并影响组织细胞对GC的反应性和参与疾病的发生发展。本文就GR磷酸化方面的研究进展及其生理病理意义作一综述。

**[关键词]** 糖皮质激素受体;磷酸化;遗传转录;信息转导

**[中图分类号]** R 335 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)08-0894-05

### Glucocorticoid receptor phosphorylation: the pathophysiological significance

PAN Xiao-yu, QU Shen\*

Department of Endocrinology, The Tenth People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China

**[Abstract]** Glucocorticoid (GC) has important physiological and pharmacological effects, which are mainly mediated by the GC receptor (GR). As a ligand-dependent transcriptional factor, GR activity is regulated by phosphorylation as well as GC; it is subject to hormone-dependent and -independent phosphorylation on several serine and threonine residues, especially in the N terminus. The GR is phosphorylated by cell-specific kinases such as cyclin-dependent kinases (CDKs), glycogen synthase kinase  $3\beta$  (GSK $3\beta$ ) and mitogen-activated protein kinases (MAPKs). Phosphorylation regulates signaling and transcriptional activity of GR, thereby modulates the response of cells to GC and may be involved in the development and progression of diseases. Here we reviewed the recent research on GR phosphorylation and its pathophysiological significance.

**[Key words]** glucocorticoid receptors; phosphorylation; genetic transcription; signal transduction

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(8): 894-898]

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是体内参与生长发育、维持内环境稳定与生存的重要激素,并有抗炎和免疫抑制等重要的药理作用。GC受体(GR)是核受体超家族的成员,介导GC复杂的生理和药理作用,并参与疾病的发生发展。作为配体依赖性的转录调节因子,GR的激活和功能除了受配体调节外,还受翻译后修饰,包括磷酸化、乙酰化、亚硝基化(nitrosylation)、氧化还原、遍在蛋白化以及小分子遍在蛋白样修饰(SUMOylation)<sup>[1]</sup>。其中磷酸化是迄今了解比较多,也是GR功能最重要的调节方式之一。本文主要就GR磷酸化方面的研究进展以及其可能的生理和病理意义作一综述。

### 1 GR结构和磷酸化概述

1.1 GR的结构 GR在体内所有的组织几乎都有

表达,能以细胞特异性的方式调节基因表达。GR具N端区(NTD)、居中的含有2个锌指结构的高度保守的DNA结合区(DBD)和铰链区(HR)以及C端的配体结合区(LBD),见图1<sup>[2]</sup>。NTD中含有配体非依赖的转录激活功能域1(activation function domain 1, AF-1),该部位是GR与其他转录调节因子相互作用的区域,并是细胞内多条信号转导通路和蛋白激酶作用的部位。LBD除了结合配体和热休克蛋白(HSP)外,还有结合配体依赖性的转录激活功能域2(AF-2)。未与GC结合的GR以非活性的形式存在于胞质,与多种伴侣蛋白,如Hsp90和亲免疫素(IP)形成复合物。已证实蛋白磷酸酶5(PP5)也是复合物的一部分,能通过Hsp90与GR的LBD结合<sup>[3]</sup>。当GC与GR结合后,可诱导GR激活,即发生构象改变,与其伴侣分子解离,从而转入核内,以

**[收稿日期]** 2012-12-11 **[接受日期]** 2013-04-19

**[作者简介]** 潘霄羽, 博士生. E-mail: michelle\_pann@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-66301004, E-mail: qushencn@hotmail.com

二聚体的形式与靶基因启动子中的 GC 反应元件 (glucocorticoid response element, GRE) 结合, 在该部位募集转录辅因子 (共激活因子或共抑制因子), 促进或者抑制含有 GRE 的靶基因表达<sup>[2,4]</sup>。此外, GR 可在转录水平与其他转录因子相互作用, 调节启动子中不含 GRE 的基因表达<sup>[5]</sup>。在人类基因组可表达的基因中, GC/GR 可导致约 20% 的基因表达改变<sup>[6]</sup>。因此, GC 信号通路的任何变动都有可能对细胞的功能和特性产生广泛影响。

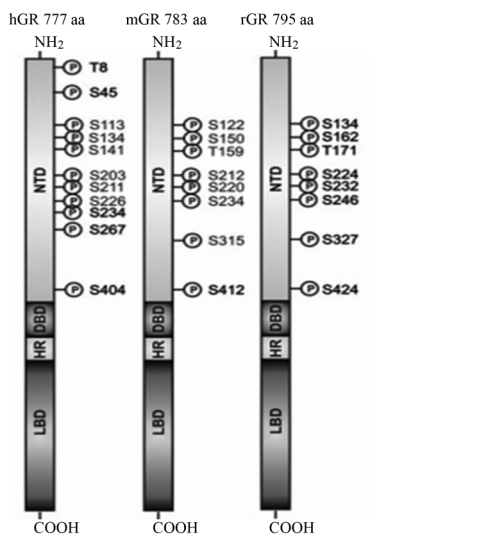


图 1 GR 的结构和磷酸化修饰<sup>[2]</sup>

Fig 1 Structure and phosphorylation modifications of GR<sup>[2]</sup>

GR: Glucocorticoid receptor; NTD: N-terminal domain; DBD: DNA-binding domain; HR: Hinge region; LBD: Ligand-binding domain; h: Human; m: Murine; r: Rat; aa: Amino acid; P: Phosphorylation site; S: Serine; T: Threonine

1.2 GR 磷酸化位点的确定 早在 1968 年, Munck 等<sup>[7]</sup>就根据 GC 与胸腺细胞组分特异性结合时需要 ATP 存在, 就提出 GR 可能是以磷酸化形式介导 GC 作用的观点。但直到 1983 年 Housley 等<sup>[8]</sup>用<sup>[32P]</sup>-正磷酸 (orthophosphate) 标记小鼠 L-细胞的方法才首次直接证明 GR 是磷酸化的。迄今采用磷酸多肽作图技术和对有丝分裂细胞用高通量质谱分析等技术已在人、大鼠和小鼠的 GR 上共鉴定了多个丝氨酸残基 (S) 和苏氨酸残基 (T) 的磷酸化位点, 这些位点均位于 GR 的 NTD, 并集中在该区的 AF-1 内, 如人 GR 的 S203、S211 和 S226 以及相对应的鼠的位点 (图 1)<sup>[2]</sup>, 提示它们的磷酸化可能和 GR 的转录活性有关<sup>[9-10]</sup>。

1.3 调节 GR 磷酸化的蛋白激酶和磷酸酶 已证明细胞中有多种丝苏氨酸蛋白激酶和磷酸酶参与了

对 GR 磷酸化的调节。丝苏氨酸蛋白激酶包括周期素依赖性蛋白激酶 (CDKs)、磷酸肌醇-3-激酶 (PI-3K) 和苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 下游的糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) 以及丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 家族中的 p38、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 等 (表 1)<sup>[2,9,11-15]</sup>。这些激酶可单独或者联合作用, 分别导致 GR 单个不同位点的磷酸化, 或多个部位的同时磷酸化。报告基因检测表明 CDKs 导致的 GR 磷酸化为 GR 发挥最大转录活性所必需。MAPK 家族激酶在一定条件下 (如应激或炎症) 由生长因子或者细胞因子激活。该家族中的 p38、JNK 和 ERK 可通过对 GR 不同部位磷酸化的作用, 提高或减低 GR 的信号转导和转录活性。GR 的磷酸化是可逆的, 用蛋白磷酸酶 1 (protein phosphatase 1, PP1)、PP2A 和 PP5 的抑制剂处理细胞能增加 GR 的磷酸化水平, 表明它们参与了对 GR 磷酸化的调节<sup>[2-3,8]</sup>。

1.4 激素结合对 GR 磷酸化的影响 没有与激素结合前 GR 的一些位点 (如人 GR 的 S203、S211 和 S226) 存在基础磷酸化。GR 与激素/激动剂结合后, 受体发生进一步磷酸化而进入高磷酸化状态, 表明 GR 的磷酸化存在激素/激动剂依赖和非依赖性的两种形式, 与激素对 GR 的激活水平有关。在静息细胞中人 GR S211 位点的磷酸化低于 S203。GC 与受体结合可诱导受体 S211 位点进一步磷酸化, 并可提高 GR 的转录活性; 但却降低了 S226 的转录活性。已知在淋巴细胞中 GC 能增加 p38 MAPK 的活性, 后者可导致 S211 磷酸化, 这个磷酸化事件是 GC 诱导淋巴细胞凋亡所必须的。激素依赖性的 GR 磷酸化还与受体结合的蛋白磷酸酶的解离及它们在细胞内的浓度有关。PP5 基因敲除可增加 GR 磷酸化, 进而增加 GR 与 DNA 的结合和转录活性。磷酸酶调节 GR 基础磷酸化的模式图见图 2<sup>[3]</sup>。

GC 诱导 GR 磷酸化与 GR 预先存在的磷酸化状态有关。实验表明如果将 S203 位点突变 (S203A), 使其不能被磷酸化, 则 S226 位点的磷酸化增加; 而当 S226 位点处于非磷酸化状态时, S203 位点的磷酸化程度则增大, 提示 GR S226 和 S203 磷酸化之间存在反向关系, 表明磷酸化发生的部位有一定先后顺序, 部位之间存在相互依赖和影响<sup>[2]</sup>。

## 2 磷酸化对 GR 信号转导和转录功能的影响

磷酸化对 GR 的影响是多方面的, 包括 GR 的亚

细胞定位和稳定性、GR 与配体的结合、核转位、对靶基因启动子的选择、与 GRE 的结合、对辅因子的募集和靶基因转录活性的调节<sup>[9,16-17]</sup>。用部位特异性的 GR 磷酸化抗体,含有 GRE 的报告基因和染色体免疫共沉淀(Ch-IP)等技术研究主要几个磷酸化位点与 GR 信号转导及转录活性的关系,结果表明 GR 能以磷酸化部位特异性的方式促进或者抑制靶基因的表达,目前了解较多的是位于受体 NTD 区的 3 个磷酸化位点,如人 GR 的 S203、S211 和 S226 以及相对应的鼠的位点(表 1)。研究表明 GR 的 pS203 主要位于细胞质,没有转录活性<sup>[9]</sup>; S211 在核中能与多个含 GRE 的内源性靶基因启动子结合,该位点的磷酸化可增加 GR 的转录活性。报告基因检测结果显示 GR 的 S211 磷酸化程度越高,GR 的转录活性越强<sup>[13]</sup>。当人 GR

S211 位点的磷酸化超过 S226 时,GR 的转录活性最高。S226 的 GR 存在胞核,该位点磷酸化能增加人 GR 出核,导致激素的信号转导减弱<sup>[9]</sup>。还有报道 JNK 导致大鼠 S246(人 S226)磷酸化能促进之后 GR 在 297 和 313 位赖氨酸残基上的遍在蛋白化<sup>[17]</sup>,从而降低 GR 的转录活性。GR 不同位点的磷酸化修饰可导致其构象改变,进而改变其与辅因子的相互作用。近期对小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)报告基因和内源性靶基因 GC 诱导的亮氨酸拉链(*giz*)基因的研究还表明人 GR 在 S203、S211 和 S226 位点的一个或者多个磷酸化是 GR 募集其共激活因子——GR 相互作用蛋白 1(GRIP-1),进而发挥其最大转录活性所需要的<sup>[18]</sup>。

表 1 GR 不同部位磷酸化对其转录活性的影响

Tab 1 Glucocorticoid receptor (GR) phosphorylation of different sites affecting transcriptional activities of GR

Phosphorylation site	Kinase	Effect
Human S203 (Rat S224) (Murine S212)	Cycling A-CDK2 Cycling A-CDC2 Cycling B-CDK2 Cycling B-CDC2 Cycling E-CDK2 CDK5 ERK MAPK	pS203 GR is contained within the cytoplasmic fraction of cell and fails to bind GRE-containing promoters of endogenous gene, suggesting that pS203 is the transcriptionally inactive form of the GR. Compared to pS211, pS203 GR is more easy to degrade <sup>[9,15]</sup>
Human S211 (Rat S232) (Murine S220)	Cycling A-CDK2 Cycling A-CDC2 Cycling B-CDK2 Cycling B-CDC2 Cycling E-CDK2 ERK MAPK CDK5 p38 MAPK	pS211 can bind with GRE-containing promoters. The GR is transcriptionally more active when phosphorylated on S211 in part due to conformational change and increased recruitment to GRE-containing promoters, leading to increased apoptosis in several cell types. pS211 is a sign of GR activation. However, in neuronal cells, pS211 which is caused by CDK5, can reduce GR transcriptional activity <sup>[13]</sup>
Human S226 (Rat S246) (Murine S234)	JNK CDK5 p38 MAPK	pS226 GR is in the nucleus. Although pS226 GR can associate with GRE-containing promoters, the phosphorylation of S226 leads to blunted hormone signaling due to enhanced nuclear export of GR <sup>[9]</sup>
Human S404 (Rat S424) (Mouse S412)	GSK3	Phosphorylation of S404 leads to a conformational change within the GR, resulting in altered co-factor recruitment, attenuating GC signaling <sup>[9]</sup>

CDK: Cyclin-dependent kinase; CDC: Cell division control progein; GRE: Glucocorticoid response element; ERK: Extracellular signal-regulated kinase; MAPK: Mitogen-activated protein kinase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; GSK3: Glycogen synthase kinase-3; GC: Glucocorticoid

GR 调节靶基因转录具有启动子选择性。已知磷酸化 GR 的转录活性与靶基因启动子中的 GRE 数量有关。在研究 GC/GR 诱导内源性靶基因表达时发现,GR 的磷酸化状态对具有多个 GRE 的 GR 靶基因,如酪氨酸转移酶(*tat*)基因和 *giz* 基因影响较小,甚至无影响;而对含单个 GRE 的磺酰基转移酶(*sult*)

基因和胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (*igfbp1*) 基因的影响则较大<sup>[19]</sup>,表明 GC/GR 在诱导含 GRE 数量少的靶基因时可能更依赖于 GR 磷酸化。

由于 GR 的磷酸化可改变 GR 的信号转导和功能,而能对 GR 进行磷酸化修饰的蛋白激酶和磷酸酶受控于多种上游的跨膜信号转导通路,因此 GR

具有脚手架和整合细胞内多种信号转导通路汇聚点的功能。

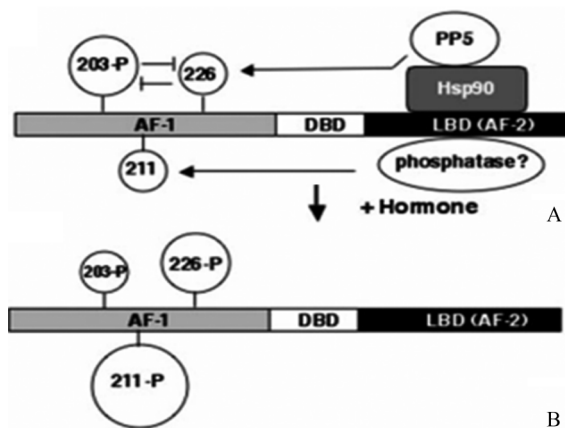


图 2 与 GR 的 LBD 结合的磷酸酶对 GR 基础磷酸化的调节<sup>[3]</sup>

Fig 2 Regulation of basal GR phosphorylation by LBD-associated protein phosphatases<sup>[3]</sup>

GR: Glucocorticoid receptor; DBD: DNA-binding domain; AF-1: Activation function domain 1; LBD: Ligand-binding domain; AF-2: Activation function domain 2; PP5: Protein phosphatase 5; Hsp90: Heat shock protein 90. A model whereby protein phosphatases associate with the GR LBD and restrict N-terminal phosphorylation. A: In the absence of ligand, newly synthesized GR is phosphorylated at all three sites (S203, S211 and S226) and then is rapidly dephosphorylated by protein phosphatase (s) associated with the LBD, including PP5 in complex with Hsp90; B: Ligand binding releases the LBD-associated protein phosphatase (s), resulting in hyperphosphorylation of the GR N terminus

### 3 GR 磷酸化的临床意义

3.1 GR 磷酸化与 GC 临床治疗疗效的关系 GC 作为强大的抗炎和免疫抑制性药物,被临床广泛用于治疗支气管哮喘、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、淋巴细胞性白血病和淋巴瘤等。近年来的研究表明,除了 GR 的表达量和功能状况外,GR 磷酸化状态亦影响组织细胞对 GC 的敏感性,进而影响 GC 的生理和药理作用的发挥。有报道用促哮喘的细胞因子(如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和干扰素- $\gamma$ )处理气道平滑肌细胞 (ASMCs),短时间内就可导致细胞对 GC 的反应性明显降低<sup>[20]</sup>。上述细胞因子不影响 S226 的磷酸化水平,但明显减少 pGR-S211,并增加 PP5 的表达。用 RNA 干扰的方法抑制 PP5 的表达可增加 S211 的磷酸化和 GR 的转录活性<sup>[20]</sup>。最近临床研究还发现在严重哮喘患者的外周血单核细胞 (PBMCs)中 PP2A 的表达和活性明显降低,同时伴有无活性的 pGR-S226 水平增加,推测 PP2A 减少导致

的 pGR-S226 的水平增加可能也是导致细胞对 GC 不敏感的原因之一<sup>[21]</sup>。此外还有研究显示对 GC 抵抗的哮喘患者肺泡巨噬细胞的 p38 MAPK 活性比对照增高,p38 MAPK 可降低 GR 的功能,用 p38 MAPK 的抑制剂可以增加 GC 抗炎的作用,恢复对 GC 抵抗的哮喘患者细胞对 GC 的敏感性,但是 p38 MAPK 作用的 GR 上的丝氨酸磷酸化位点还不清楚<sup>[22]</sup>。

由于 GC 能诱导淋巴细胞来源的肿瘤细胞凋亡,故被临床用于治疗淋巴细胞系的肿瘤,但用 GC 治疗一段时间后,淋巴细胞常发生 GC 抵抗,结果导致细胞凋亡减少,疗效降低或无效。研究显示,在淋巴细胞中激活的 p38 MAPK 能导致 S211 磷酸化,并促进 GR 的转录活性,p38 诱导的 S211 磷酸化是 GC 诱导淋巴细胞凋亡所必须的。而 JNK 和 ERK 能减少 S211 磷酸化,导致细胞对 GC 的抵抗。人急性淋巴瘤细胞 CEM 细胞是对 GC 抵抗的细胞系。用 JNK 和 ERK 的抑制剂处理 CEM 细胞以增加 pGR-S211 水平,能增强细胞对 GC 的敏感性<sup>[12]</sup>。可见通过改变 GR 的磷酸化状态从而改变组织对 GC 敏感性,是提高 GC 药理作用的可能的途径之一。

3.2 GR 磷酸化与疾病的关系 GR 磷酸化与疾病发生发展的关系也在研究之中。双向障碍 (bipolar disorder)是一种严重的精神病,其发生与 GR 信号通路的改变有关。近期有研究表明该类患者外周血淋巴细胞中总磷酸化 GR 水平降低,但是 pGR-S211 水平增高<sup>[22]</sup>。而在重度抑郁症 (MDD)患者 PBMCs 的 GR 中发现有 S226 磷酸化水平增加,结果导致 pGR-S211/pGR-S226 比值减少,提示患者 GR 的转录活性降低<sup>[23]</sup>。

### 4 小结

综上所述,GR 能被多种不同的组织特异性的蛋白激酶和磷酸酶进行磷酸化修饰,使 GR 的信号转导和转录功能发生改变,并进而影响细胞对 GC 的反应性。GR 磷酸化的不同组合赋予 GR 功能多样性和作用的复杂性。体内多种生理和病理状况可通过改变细胞内信号转导通路、蛋白激酶和磷酸酶活性,影响 GR 磷酸化类型和状态,参与 GR 功能的调节,从而改变组织细胞对 GC 的反应性。目前虽然已鉴定了一些磷酸化位点,但对这些位点单独或者组合时对 GR 功能的影响,这种影响在不同的组织细胞是否相同,它们的生理和病理意义等的了解

都还很有限,这些均有待于进一步研究。

## 5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Anbalagan M, Huderson B, Murphy L, Rowan B G. Post-translational modifications of nuclear receptors and human disease[J]. Nucl Recept Signal, 2012, 10: e001.
- [2] Beck I M, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Yamamoto K R, Haegeman G, De Bosscher K. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases[J]. Endocr Rev, 2009, 30: 830-882.
- [3] Wang Z, Chen W, Kono E, Dang T, Garabedian M J. Modulation of glucocorticoid receptor phosphorylation and transcriptional activity by a C-terminal-associated protein phosphatase[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21: 625-634.
- [4] Phuc Le P, Friedman J R, Schug J, Brestelli J E, Parker J B, Bochkis I M, et al. Glucocorticoid receptor-dependent gene regulatory networks[J]. PLoS Genet, 2005, 1: e16.
- [5] Kassel O, Herrlich P. Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: molecular aspects[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 275(1-2): 13-29.
- [6] Chrousos G P, Kino T. Intracellular glucocorticoid signaling: a formerly simple system turns stochastic[J]. Sci STKE, 2005, 2005: pe48.
- [7] Munck A, Brinck-Johnsen T. Specific and nonspecific physicochemical interactions of glucocorticoids and related steroids with rat thymus cells *in vitro* [J]. J Biol Chem, 1968, 243: 5556-5565.
- [8] Housley P R, Pratt W B. Direct demonstration of glucocorticoid receptor phosphorylation by intact L-cells [J]. J Biol Chem, 1983, 258: 4630-4635.
- [9] Gallilher-Beckley A J, Cidlowski J A. Emerging roles of glucocorticoid receptor phosphorylation in modulating glucocorticoid hormone action in health and disease[J]. IUBMB Life, 2009, 61: 979-986.
- [10] Dephoure N, Zhou C, Villén J, Beausoleil S A, Bakalarski C E, Elledge S J, et al. A quantitative atlas of mitotic phosphorylation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 10762-10767.
- [11] Krstic M D, Rogatsky I, Yamamoto K R, Garabedian M J. Mitogen-activated and cyclin-dependent protein kinases selectively and differentially modulate transcriptional enhancement by the glucocorticoid receptor[J]. Mol Cell Biol, 1997, 17: 3947-3954.
- [12] Miller A L, Garza A S, Johnson B H, Thompson E B. Pathway interactions between MAPKs, mTOR, PKA, and the glucocorticoid receptor in lymphoid cells[J]. Cancer Cell Int, 2007, 7: 3.
- [13] Kino T, Ichijo T, Amin N D, Kesavapany S, Wang Y, Kim N, et al. Cyclin-dependent kinase 5 differentially regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor through phosphorylation: clinical implications for the nervous system response to glucocorticoids and stress[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21: 1552-1568.
- [14] Miller A L, Webb M S, Copik A J, Wang Y, Johnson B H, Kumar R, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) is a key mediator in glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells: correlation between p38 MAPK activation and site-specific phosphorylation of the human glucocorticoid receptor at serine 211[J]. Mol Endocrinol, 2005, 19: 1569-1583.
- [15] Takabe S, Mochizuki K, Goda T. De-phosphorylation of GR at Ser203 in nuclei associates with GR nuclear translocation and GLUT5 gene expression in Caco-2 cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 475: 1-6.
- [16] Davies L, Karthikeyan N, Lynch J T, Sial E A, Gkourtsa A, Demonacos C, et al. Cross talk of signaling pathways in the regulation of the glucocorticoid receptor function[J]. Mol Endocrinol, 2008, 22: 1331-1344.
- [17] Chen W, Dang T, Blind R D, Wang Z, Cavasotto C N, Hittelman A B, et al. Glucocorticoid receptor phosphorylation differentially affects target gene expression [J]. Mol Endocrinol, 2008, 22: 1754-1766.
- [18] Avenant C, Kotitschke A, Hapgood J P. Glucocorticoid receptor phosphorylation modulates transcription efficacy through GRIP-1 recruitment [J]. Biochemistry, 2010, 49: 972-985.
- [19] Blind R D, Garabedian M J. Differential recruitment of glucocorticoid receptor phospho-isoforms to glucocorticoid-induced genes [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 109(1-2): 150-157.
- [20] Bouazza B, Krytska K, Debba-Pavard M, Amrani Y, Honkanen R E, Tran J, et al. Cytokines alter glucocorticoid receptor phosphorylation in airway cells: role of phosphatases[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 47: 464-473.
- [21] Kobayashi Y, Mercado N, Barnes P J, Ito K. Defects of protein phosphatase 2A causes corticosteroid insensitivity in severe asthma[J]. PLoS One, 2011, 6: e27627.
- [22] Bei E, Salpeas V, Pappa D, Anagnostara C, Alevizos V, Moutsatsou P. Phosphorylation status of glucocorticoid receptor, heat shock protein 70, cytochrome c and Bax in lymphocytes of euthymic, depressed and manic bipolar patients[J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34: 1162-1175.
- [23] Simic I, Maric N P, Mitic M, Soldatovic I, Pavlovic Z, Mihaljevic M, et al. Phosphorylation of leukocyte glucocorticoid receptor in patients with current episode of major depressive disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 40: 281-285.